

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Suprefact Depot 9,45 mg implante

2. COMPOSICION CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada jeringa precargada contiene un implante compuesto de 3 cilindros idénticos que tiene, como principio activo, 9,9 mg de acetato de buserelina, equivalentes a 9,45 mg de buserelina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Implante
Cada implante está compuesto de 3 cilindros color crema

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Suprefact Depot está indicado en adultos en el tratamiento del carcinoma prostático hormono-dependiente avanzado. Sin embargo, Suprefact Depot no está indicado después de orquiectomía bilateral puesto que no se obtendría ninguna reducción ulterior de los niveles de testosterona.

4.2 Posología y forma de administración

Posología
Suprefact Depot está indicado para el tratamiento a largo plazo del carcinoma de próstata avanzado.

Población pediátrica
Suprefact Depot no debe utilizarse en niños. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Suprefact Depot en niños.

Forma de administración
Cada 3 meses se inyecta subcutáneamente el contenido de la jeringa (tres cilindros de implante, equivalentes a 9,45 mg de buserelina) en la pared abdominal (ver sección 6.6). Sin embargo, el intervalo de 3 meses entre inyecciones puede ocasionalmente prolongarse hasta 3 semanas.

Antes de la inyección se puede aplicar un anestésico local.

Se recomienda que la administración de un antiandrógeno como terapia coadyuvante se inicie cinco días antes de comenzar el tratamiento con Suprefact Depot (ver también sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a los análogos de la LHRH o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda que la administración de un antiandrógeno como terapia coadyuvante se inicie 5 días antes de comenzar el tratamiento con Suprefact Depot. Esta medicación adicional se debe continuar en paralelo con buserelina durante las 3-4 primeras semanas de tratamiento. Después de este tiempo, los niveles de testosterona generalmente disminuyen hasta los valores deseados en respuesta a la buserelina.



La terapia antiandrogénica coadyuvante es también indispensable en pacientes con metástasis conocidas, por ejemplo de médula espinal, para prevenir las complicaciones iniciales debidas a la activación transitoria del tumor y sus metástasis, como pueden ser compresión medular y parálisis (ver también sección 4.8).

La respuesta al tratamiento puede evaluarse mediante la determinación en suero de los niveles de testosterona y antígeno-prostático-específico (PSA). Los niveles de testosterona aumentan al comienzo del tratamiento y a continuación disminuyen progresivamente, durante un período de dos semanas hasta alcanzar, transcurridas de 2 a 4 semanas, los niveles de castración. La ausencia de mejoría clínica o de cambios en los niveles de PSA frente a una adecuada supresión de testosterona son indicativos de insensibilidad hormonal del tumor.

Los pacientes con metástasis conocidas de columna vertebral o aquellos pacientes con riesgo de complicaciones neurológicas o de obstrucción de las vías urinarias deberán estar sometidos a un estricto control durante las primeras semanas de tratamiento, siempre que al inicio del mismo no se administre simultáneamente un antiandrógeno.

Se han publicado estudios epidemiológicos que sugieren una relación entre el tratamiento con agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotrofinas (GnRH) y un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (tales como infarto de miocardio, muerte súbita cardiaca, e ictus) y diabetes mellitus. Debe evaluarse estos riesgos antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, y debe controlarse y tratarse a los pacientes, en consecuencia (ver sección 4.8).

En los pacientes hipertensos se recomienda controlar regularmente la tensión arterial (riesgo de deterioro del control de la presión arterial).

<u>Prolongación QT</u>

La terapia de deprivación androgénica puede prolongar el intervalo QT
En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5) los profesionales sanitarios deben evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de Torsade des Pointes antes de iniciar el tratamiento con Suprefact Depot.

En algunos pacientes tratados con agonistas Gn-RH, se observan cambios en la tolerancia a la glucosa (ver sección 4.8). En los pacientes diabéticos se recomienda controlar regularmente la glucemia (riesgo de deterioro del control metabólico).

Debido a la supresión de testosterona, el tratamiento con agonistas GnRH podría incrementar el riesgo de anemia. Debe evaluarse este riesgo en los pacientes y ser controlados en consecuencia (ver sección 4.8).

El uso de agonistas LHRH podría estar asociado con una disminución de la densidad ósea lo que podría conducir a una osteoporosis así como a un aumento del riesgo de fractura ósea (ver sección 4.8). Es necesario tener precaución en pacientes con factores de riesgo adicionales para la osteoporosis (por ej. alcoholismo crónico, fumadores, tratamientos a largo plazo con anticonvulsivantes o corticosteroides o un historial familiar de osteoporosis). Se recomienda controlar periódicamente la densidad mineral ósea (DMO) y usar medidas preventivas durante el tratamiento para prevenir la osteopenia/osteoporosis.

Existe un aumento del riesgo de incidencia de depresión (que podría ser grave) en pacientes en tratamiento con agonistas GnRH, como la buserelina. Debe informarse a los pacientes de forma adecuada y tratar apropiadamente si aparecieran los síntomas. Los pacientes con antecedentes de depresión deben ser estrechamente controlados y tratados si es necesario (riesgo de recurrencia o bien de empeoramiento de la depresión).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción específicos.



Durante el tratamiento con buserelina, podría atenuarse el efecto de los agentes antidiabéticos (ver también sección 4.8).

Se debe valorar cuidadosamente el uso concomitante de Suprefact Depot con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de inducir Torsade de Pointes, tales como antiarrítmicos clase IA (por ejemplo: quinidina, disopiramida) o clase III (por ejemplo: amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc. (ver sección 4.4) ya que el tratamiento de deprivación androgénica también puede prolongar el intervalo QT,

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido a la indicación, Suprefact Depot no debe administrarse a mujeres.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha realizado ningún estudio de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Determinados efectos adversos (p.ej. mareos) pueden alterar la capacidad de reacción o de concentración del paciente y, por consiguiente, constituyen un riesgo en situaciones en las que éstas son de especial importancia (como es el caso de la conducción de vehículos, la utilización de maquinaria o en situaciones similares). Por tanto, se debe advertir a los pacientes del efecto potencial de estos eventos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Al comienzo del tratamiento, por lo general, se produce una elevación transitoria de los niveles séricos de testosterona que puede dar lugar a una activación temporal del tumor con reacciones secundarias como son:

- la aparición o exacerbación del dolor óseo en pacientes con metástasis
- signos de déficit neurológico debidos a la compresión del tumor que se pueden manifestar p. ej. por debilidad muscular en las piernas
- alteraciones en la micción, hidronefrosis o linfostasis
- trombosis con embolia pulmonar

Estas reacciones se pueden evitar en gran medida con la administración concomitante de un antiandrógeno en la fase inicial del tratamiento con buserelina (ver también sección 4.4).

Lista de reacciones adversas

Las frecuencias se definen utilizando la convención MedDRA como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)
Muy raras: se han notificado casos de crecimiento de adenomas pituitarios durante el tratamiento con agonistas LH-RH, incluyendo buserelina. Incluso con la administración de un antiandrógeno como terapia coadyuvante, aumento leve y transitorio del dolor tumoral.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Muy raros: trombocitopenia, leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:
Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad tales como enrojecimiento de la piel, picor, erupciones cutáneas (incluyendo urticaria)
Raros: reacciones graves de hipersensibilidad con broncoespasmo y asma alérgica con disnea que en casos aislados puede llevar a shock anafiláctico/anafilactoide
En el caso de que se produzcan reacciones anafilácticas/anafilactoides podría ser necesario la extracción quirúrgica del implante.



Trastornos del metabolismo y la nutrición:
Muy raros: aumento de la sed, cambios en el apetito, reducción en la tolerancia a la glucosa (que en pacientes diabéticos puede llevar a un deterioro del control metabólico).

Trastornos psiquiátricos:
Frecuentes: pérdida de la líbido; cambios de humor y depresión (tratamiento a largo plazo)
Poco frecuentes: cambios de humor y depresión (tratamiento a corto plazo)
Raros: nerviosismo, inestabilidad emocional, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: dolor de cabeza
Poco frecuentes: somnolencia, mareo
Raros: trastornos del sueño, trastornos de la memoria y la concentración
En casos aislados, se ha observado parestesia con otras presentaciones de buserelina.

Trastornos oculares:
Muy raros: trastornos de la visión (p.ej. visión borrosa) y sensación de presión detrás de los ojos.

Trastornos del oído y del laberinto:
Muy raros: tinnitus, trastornos de la audición.

Trastornos cardiacos:
Raros: palpitaciones.
Frecuencia no conocida: en experiencia post-comercialización, prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5).

Trastornos vasculares:
Frecuentes: sofocos
Raros: deterioro de los niveles de presión arterial en pacientes hipertensos.

Trastornos gastrointestinales:
Poco frecuentes: estreñimiento
Raros: náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Raros: aumento o disminución del cabello y del vello corporal.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:
Muy raros: molestias músculo-esqueléticas y dolor.
El uso de agonistas LHRH podría estar asociado con la disminución de la densidad ósea lo que podría conducir a una osteoporosis así como a un aumento del riesgo de fractura ósea. El riesgo de rotura esquelética aumenta con la duración de la terapia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Frecuentes: impotencia, atrofia testicular.
Poco frecuentes: ginecomastia (indolora).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: dolor u otras reacciones locales (p.ej., enrojecimiento, hinchazón) en el lugar de inyección
Poco frecuentes: edema (leve) alrededor del tobillo y parte inferior de las piernas, cansancio
Muy raros: deterioro del bienestar general.

Exploraciones complementarias:
Poco frecuentes: aumento de los niveles séricos de enzimas hepáticos (p.ej., transaminasas), aumento o disminución del peso
Raros: cambios de los niveles de lípidos en sangre, aumento de la bilirrubina sérica.



La mayoría de efectos referidos se hallan directa o indirectamente relacionados con la supresión de testosterona por la buserelina (síntomas de déficit androgénico).

La información farmacoepidemiológica indica que la privación androgénica podría aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y anemia (frecuencia no conocida) (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

No se ha observado ningún caso de intoxicación o sobredosis con buserelina. Los efectos potenciales descritos con la sobredosis de buserelina no difieren de los efectos adversos observados durante su utilización normal, tales como astenia, dolor de cabeza, nerviosismo, sofocos, mareo, nauseas, dolor abdominal, edemas en las extremidades inferiores, y mastodinia, así como reacciones locales en el lugar de administración (ver sección 4.8).

Tratamiento

En caso necesario, el tratamiento de la sobredosis será sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Análogos de hormonas liberadoras de gonadotrofinas
Código ATC: L02AE01

Mecanismo de acción

Buserelina es un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas natural (gonadorrelina; GnRH, LHRH), con una marcada actividad biológica. El efecto farmacológico inicial de la buserelina consiste en la estimulación de la liberación de gonadotropinas y de la secreción de testosterona. Ello va seguido de un descenso progresivo de la testosterona hasta niveles de castración.

Mientras que durante el tratamiento continuado con buserelina resulta inhibida la liberación de gonadotropina, la secreción de otras hormonas hipofisarias (hormona del crecimiento, prolactina, ACTH, TSH) no se ve influenciada directamente. La secreción de esteroides adrenales permanece inalterada.

En términos de supresión de la estimulación del tejido tumoral por la testosterona, buserelina es tan eficaz como la orquiectomía, en el tratamiento del carcinoma prostático.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La liberación de buserelina a partir del implante es controlada por la degradación de la matriz polimérica. El perfil de liberación es bifásico: la liberación inicial ($t_{máx} < 1$ día) es seguida por una fase de liberación lenta continuada a lo largo del intervalo de dosificación de 3 meses (dosis total 9,9 mg). La biodisponibilidad del implante de buserelina es aproximadamente del 50% tras la inyección subcutánea. La exposición sistémica a

la buserelina es suficiente para originar la supresión de testosterona hasta niveles de castración durante el intervalo de dosificación.

La buserelina circula en el suero predominantemente en forma inalterada. La unión a proteínas es de aprox. el 15%. De acuerdo con datos preclínicos, la buserelina se acumula preferentemente en hígado, riñones y lóbulo anterior de la hipófisis, que constituye el órgano biológico diana.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* han demostrado que buserelina se inactiva mediante peptidasas (piroglutamil peptidasa y endopeptidasas de tipo quimotripsina) en el hígado y los riñones. En la hipófisis la buserelina unida al receptor se inactiva mediante enzimas localizados en la membrana.

Eliminación

La buserelina y sus metabolitos inactivos se excretan por vía renal y los estudios en animales también indican excreción por la bilis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los hallazgos obtenidos en los estudios preclínicos se pueden relacionar con los efectos farmacológicos y endocrinológicos conocidos del acetato de buserelina. No se ha evidenciado genotoxicidad en los ensayos establecidos *in vitro* o *in vivo*. En los estudios animales, los implantes de acetato de buserelina han demostrado buena tolerancia local.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Poli (D, L-láctido-co-glicólido) con un cociente molar para el láctico-glicólido de 75:25.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable dado que el producto se presenta en un aplicador especial.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada con un implante compuesto de tres cilindros, alojados en un aplicador desechable de propionato de celulosa y acero inoxidable precintado en una bolsa de lámina compuesta de polietileno tereftalato, aluminio y polietileno de baja densidad.

Presentaciones: 1 ó 2 jeringas precargadas por envase.

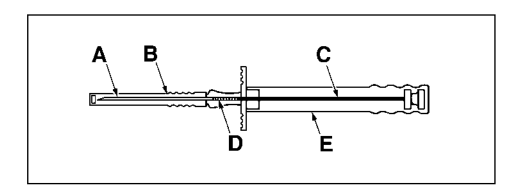
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones



Advertencia: Para evitar la caída de los tres cilindros del implante de la aguja de inyección (A), mantener el aplicador en posición vertical hasta inmediatamente antes de la punción, con la aguja apuntando hacia arriba.

Manual de instrucciones



A: Aguja
B: Capuchón protector de la aguja
C: Émbolo
D: Implante
E: Funda protectora del émbolo

1. Después de abrir el estuche y extraer el aplicador de su envase, comprobar si los tres cilindros del implante se hallan en la ventanilla del mango. En caso necesario, golpear levemente con el dedo el capuchón protector de la jeringa con objeto de recolocarlos en la ventanilla. Una vez abierto el envase, el aplicador debe utilizarse inmediatamente.

2. Desinfectar la zona de la inyección situada en un lado de la pared abdominal. A continuación, después de sacar la funda protectora del émbolo (E), retirar el capuchón de la aguja (B).

3. Elevar un pliegue de la piel e insertar la aguja aproximadamente 3 cm (algo más de una pulgada) en el tejido subcutáneo, manteniendo el aplicador en el momento antes de la punción en posición horizontal o con la punta de la aguja ligeramente orientada hacia arriba. Retirar el aplicador 1 ó 2 cm aproximadamente antes de inyectar los cilindros.

4. Inyectar los tres cilindros del implante en el tejido subcutáneo empujando completamente el émbolo. Comprimir el canal de punción mientras se retira la aguja, de forma que los tres cilindros del implante queden retenidos en el tejido.

5. Para asegurarse que los tres cilindros del implante han sido inyectados, comprobar que el extremo del émbolo sea visible en el extremo de la aguja.

Eliminación

Por razones de seguridad y de protección del medio ambiente, cualquier medicamento no utilizado o caducado debe entregarse en una farmacia para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.
Josep Pla, 2
08019 - Barcelona

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.477

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 07de julio de 1999
Fecha de la última revalidación: 30 de abril de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

25 de junio de 2015
La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/